

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

693^{no}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

M I R O Luis

né le 21 Juillet 1932 à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

MODIFICATIONS HÉMATOLOGIQUES
AU COURS DE L'HYPOXIE INTERMITTENTE

Président : M. L. BINET, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SIGARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SOULIÉ (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM. TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N . . .
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie.	{ CARROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)	Parasitologie.	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie.	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale.	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie médicale.	BOURLIÈRE (F.), m. conf.		
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie.	DUPERRAT (B.)		{ GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)	Pathologie expérimentale	
Embryologie.	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie.	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène.	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale.	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail.	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie.	DAVID (M.)		
Neurologie.	LHERMITTE (F.)		
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique			
Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture. . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		
Pharmacologie.	LEVY (Mlle J), pr. s. ch.	Stomatologie.	CERNÉA (P.)
	BOISSIER (J.)		CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	LECHAT (P.)		GRELLET (M.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	DEJOURS (P.)		LAMOTTE (M.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)		
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	LÉGER (L.)		LEPAGE (F.)
	OLIVIER (C.)		MAYER (M.)
	PADOVANI (P.)		MERGER (R.)
	POILLEUX (F.)		RAVINA (J.)
	ROUX (M.)		
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique ophtalmologique .	DESVIGNES (P.)
			OFFRET (G.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	
	BOUDIN (G.)		MADURO (R.)
	CONTE (M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	
	DOMART (A.)		LAPLANE (R.)
	MILLIEZ (P.)	Clinique psychiatrique. . .	
	PERRAULT (M.)		BARUK (H.)
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique . . .	
	THIEFFRY (S.)		KUSS (R.)
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale.	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires. M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère (In memoriam)

A mon Père

A ma Femme

A ma Soeur

en gage de profonde affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547108_0018

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Doyen Léon BINET

Professeur de physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Institut

Président de l'Académie Nationale de Médecine

Grande Croix de la Légion d'Honneur

Avec nos respectueux remerciements
pour avoir bien voulu nous faire
le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur M.V. STRUMZA

Assistant à la Faculté de Médecine de Paris
Chargé de cours de Médecine Aéronautique à la faculté de
Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a initié à la Médecine Aéronautique, me
l'a fait aimer, m'a inspiré le sujet de cette
thèse, et m'a, pour l'accomplissement de ce
travail, prodigué ses conseils précieux et
amicaux, fait bénéficier de son expérience
physiologique, médicale, aéronautique d'une
valeur inappréciable, et mis à ma disposition
tous les moyens dont dispose son Laboratoire,

mes hommages les plus respectueux
et l'expression de ma sincère
gratitude.

A mes Maîtres et Professeurs de la Faculté de Médecine de Paris
en particulier à

- Monsieur le Professeur agrégé PEQUIGNOT
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui m'a initié à la médecine
et dont les conseils et les
enseignements m'ont toujours
été très utiles

- Monsieur le Docteur BOUSSER
Médecin de l'Hôtel Dieu de Paris

Qui m'a enseigné et fait ai-
mer l'hématologie.

En hommage et avec ma gratitu-
de.

- A tous mes Maîtres d'Externat

- A Madame STRUMZA

Assistante au Laboratoire de Physiologie de
la Faculté de Médecine de Paris

qui par sa tendre sollicitude m'a beaucoup
aidé dans l'accomplissement de cette thèse

Toute ma gratitude.

- A Mademoiselle BERTIN

dont la collaboration m'a été précieuse
au cours de ce travail.

MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES
AU COURS DE L'HYPOXIE INTERMITTENTE

Depuis les constatations de Paul Bert sur les chamois et de Viault sur les indigènes des Andes, de nombreux auteurs ont étudié les modifications hématologiques qui surviennent au cours d'un séjour en altitude, et on montré le rôle primordial joué par l'hypoxie dans l'apparition de ces troubles.

Cependant, ces modifications sont assez différentes, tant dans leurs formes que dans leurs évolutions, suivant que l'hypoxie en cause est aiguë ou chronique.

Les modifications dues à l'hypoxie aiguë sont essentiellement des phénomènes réactionnels tendant à la correction immédiate et à court terme des troubles physiologiques qu'elle entraîne ; leur existence, leur importance, leur mécanisme, leur rôle sont bien connus depuis les travaux de L. Binet (1927), puis de J. Beyne, L. Binet et M. V. Strumza (1934).

Quant aux modifications dues à l'hypoxie chronique, elles ont été étudiées à de nombreuses reprises et en particulier par : K. Burkner (1911-1912), J. J. Izquierdo (1922), C. Monge (1928), H. Hartmann (1931), puis plus récemment par J. Oudot dont les constatations portèrent sur les membres de l'expédition française de l'Annapurna. Tous ces auteurs ont bien mis en évidence l'apparition, chez les sujets soumis depuis plus ou moins longtemps à un certain degré d'hypoxie, d'une polyglobulie qui est progressivement croissante, dont l'intensité varie avec l'altitude à laquelle le sujet est soumis, qui se poursuit un temps variable après le retour du sujet à une

pression barométrique normale. Elle s'accompagne d'une augmentation moins rapide du poids de l'hémoglobine, ce qui entraîne une baisse de la valeur globulaire. Par ailleurs, ces auteurs notèrent une augmentation de l'hématocrite mais moins grande que ne l'aurait voulu le chiffre concomitant des hématies, montrant ainsi une baisse du volume globulaire moyen des hématies nouvellement formées.

Cependant, dans les conditions de la pratique courante de l'aéronautique, à la notion d'hypoxie chronique, il convient de substituer celle d'hypoxie discontinue, puisque le personnel navigant, entre deux vols le soumettant à une certaine hypoxie, reste plus longtemps encore à la pression atmosphérique du sol. Comment vont donc réagir les différentes constantes hématologiques du sang périphérique d'un sujet soumis à ces conditions ?

Dès la fin de 1916 A. Gemeli d'une part, Anche Meyer et R. Seyderhelm d'autre part, constatent une augmentation du nombre des hématies et de l'hémoglobine chez les aviateurs qui étaient obligés, de façon plus ou moins habituelle, de l'élever à des altitudes assez hautes.

En 1939 R. A. Mac Farland, A. Graybiel, E. Liljencrantz et Ad. Tuttle observent chez des pilotes de ligne volant à une altitude de 2000 à 4000 m pendant une moyenne de 80 h par mois à raison de 5 vols hebdomadaires de 2 à 5 h, une nette augmentation des hématies contrastant avec un taux d'hémoglobine pratiquement inchangé ; ces mêmes modifications étant retrouvées par les mêmes auteurs chez les pilotes effectuant des vols à 2000-3000 m d'altitude pendant 130 h par trimestre.

Cependant il faut attendre 1942 avec J.C. Stickney et Ph. D. et E. van Liere pour voir le début de l'étude expérimentale de cette question. Ces auteurs soumièrent 5 chiens à une altitude fictive (en caisson à dépres-

sion) variable allant de 3660 à 5490 m de 6 à 9 h par jour pendant 24 semaines. Ils observèrent une augmentation des hématies, n'apparaissant nettement que vers la cinquième semaine d'exposition mais atteignant vers la fin de l'expérience, 80 % du nombre initial, une augmentation du taux de l'hémoglobine immédiate, atteignant progressivement 74 % du taux du départ, une augmentation de la valeur globulaire en hémoglobine tant que les animaux restent soumis à une altitude inférieure à 5490 m, puis une rapide baisse faisant tomber cette valeur à des chiffres inférieurs à 1 dès qu'ils restent soumis à cette altitude, enfin un retour de tous ces chiffres à la normale de 8 à 9 semaines après la fin de l'exposition.

En 1945 une expérience similaire est reprise par A. W. Jensen et L. A. Howard qui exposent 6 h par jour et 6 jours par semaine jusqu'à atteindre 200 h, des chiens à une altitude variant de 7600 à 10 000 m ; ces auteurs aboutissent à des conclusions confirmant celles de J.C. Stickney et Ph. D. et E. van Liere.

En 1946 R.L. Riley, C.S. Houston, W.R. Jarvis et A. Graybiel constatent, chez des hommes soumis à une hypoxie discontinue, qu'une certaine quantité de l'hémoglobine formée est incapable de se combiner avec l'oxygène et que le pourcentage de cette forme altérée par rapport à la quantité totale d'hémoglobine augmente lors de l'acclimatation en altitude ; cette hémoglobine inactive pouvant par ailleurs être réactivée par une courte période de travail musculaire.

Enfin en 1953 Wilson C. Grant et Walter S. Root, opérant sur des chiens sympathectomisés soumis à des altitudes fictives de 3000 à 8000 m durant 5 à 7 h par jour pendant 27 à 73 jours, notent une polyglobulie de même type que celle retrouvée par les auteurs déjà cités, démontrant ainsi

l'absence de rôle du sympathique dans la production de cette polyglobulie.

Devant ces résultats, parfois un peu discordants, nous avons jugé bon, sur les conseils de M. MV Strumza de reprendre ces expériences au Laboratoire Aéronautique de la Faculté de Médecine de Paris. Dans un premier temps nous avons fait une étude d'ensemble des modifications des éléments figurés du sang périphérique de Lapins soumis à une hypoxie discontinue.

Pour ce faire, nous avons fait monter à une altitude fictive variant entre 5000 et 8000 m, 4 lapins à raison de 8 h par jour pendant 36 jours et nous avons étudié chez eux l'évolution d'une part de la numération globulaire, de la formule sanguine et de l'hématocrite, d'autre part de l'hémoglobine circulante.

TECHNIQUE

Pour réaliser l'altitude fictive, nous avons employé un caisson pneumatique à dépression de 1 m^3 de volume, isolé du sol et de la pompe aspirante de façon à éliminer les perturbations qu'auraient pu produire les trépidations du moteur. L'aspiration et l'admission de l'air du caisson s'effectuant à l'aide de deux tuyauteries différentes, on peut, en réglant leurs vannes, établir un courant d'air tout en maintenant une pression constante, évitant ainsi le confinement de l'air, les variations trop importantes de son humidité et de sa teneur en gaz carbonique exhalé. Par ailleurs, ce procédé permet, sauf lors de la mise en dépression initiale et lors du rétablissement de la pression finale, une température, aussi bien sèche qu'humide, à peu près constante.

Enfin ce caisson est éclairé à l'aide, d'une part, de quatre hublots en verre donnant une lumière continue mais relativement faible, et d'autre

part, d'une ampoule électrique dont l'éclairage commandé de l'extérieur, est discontinu mais très vif, permettant de surveiller les animaux et de lire les indications du thermomètre à atmosphère sèche et humide se trouvant à l'intérieur.

Les lapins sont tous des mâles et des adultes en bonne santé, dont l'état physique et les constantes hématologiques ont été suivies durant les trois semaines qui ont précédé l'expérimentation, permettant ainsi d'éliminer une maladie qui aurait pu perturber les réactions d'adaptation à l'hypoxie ; par ailleurs, on a pu vérifier ainsi la fixité des constantes hématologiques de ces lapins.

Pendant 8 h par jour, ceux-ci sont mis en caisson à dépression, chacun isolé dans une cage sans aucune alimentation mais 500 ml d'eau pure renouvelée tous les jours.

Pendant les autres 16 h ils sont dans une autre cage située dans l'animalerie du laboratoire, chacun étant, là aussi, isolé et nourri à l'aide d'une ration alimentaire standard.

Conduite de l'expérience

L'expérience a été menée sur 6 lapins dont 2 ont été pris pour témoins. Ceux-ci ont été placés, durant les heures de caissonnage, dans deux cages, de même type que celles situées à l'intérieur du caisson, posées près de celui-ci et soumis aux mêmes conditions physiques à l'exception de la dépression et de l'hypoxie.

Tous les lapins sont pesés avant et après chaque caissonnage de façon à suivre la déperdition hydrique due à l'hyperventilation pulmonaire.

Tous les jours les lapins sont soumis, sauf le samedi et le dimanche, pendant une durée de huit heures consécutives à une dépression correspondant à une altitude moyenne de 6000 m durant une période de 3 semaines puis de 7500 m durant une seconde période de 18 jours ; après quoi ils sont laissés 1 mois à l'animalerie sans subir d'ascension fictive en caisson.

Les températures intérieures, sèches et humides, le degré de la dépression réalisée dans le caisson, sont notés toutes les heures et au besoin corrigés selon le plan d'expérience pré-établi. Cette surveillance horaire permet en même temps de juger l'état physique des lapins : respiration, activité, troubles divers.

Technique hématologique

Les prélèvements sont effectués au niveau de la veine marginale externe de l'oreille, celle-ci ayant été préalablement pincée en aval du point de ponction, à l'aide d'un pince à pression continue. Il n'est employé aucun produit vaso-dilatateur local à fin de ne pas entacher d'erreurs les prélèvements. Ceux-ci sont effectués à l'aide d'une aiguille intraveineuse montée sur une seringue. Le sang est recueilli sur Héparine sèche à fin de le rendre incoagulable sans pour cela perturber le taux de dilution. La quantité de sang prélevée à chaque fois s'élève à 3 ml.

Pour chaque lapin il est opéré un prélèvement, en moyenne tous les huit jours. Celui-ci est effectué immédiatement avant la mise en caisson, donc après une nuit de repos. On évite ainsi la polyglobulie réactionnelle due à l'hypoxie aiguë de chaque ascension, aux brusques différences de chaleur observées lors de l'établissement de la dépression ou de la recompression, aux variations rapides de la pression dans le caisson, aux bruits du moteur ou à toute autre cause inhérente à la mise en caisson.

Pour les numérations globulaires, le sang est recueilli à l'aide de pipettes de Potain, à la dilution de 1/400 avec du liquide de Hayem pour les hématies, et de 1/20 avec le liquide de Lazarus pour les leucocytes. Les numérations sont faites à l'aide de cellules de Malassez suivant les techniques habituelles.

Pour la formule sanguine, les lames sont colorées par la méthode de May Grünwald Giemsa, le comptage se faisant sur 200 éléments pour chaque lame.

Pour l'hématocrite, on emploie un tube de Wintrobe de 1 ml centrifugé à 3000 tours/minute pendant 30 mn .

Pour le dosage de l'hémoglobine, la mesure est faite au spectroscope par égalisation des teintes de la raie d'absorption de l'Oxyhémoglobine et d'un étalon en verre fumé, le prélèvement étant fait à l'aide d'une pipette de Potain à un taux de dilution de 1/100 puis de 1/201 .

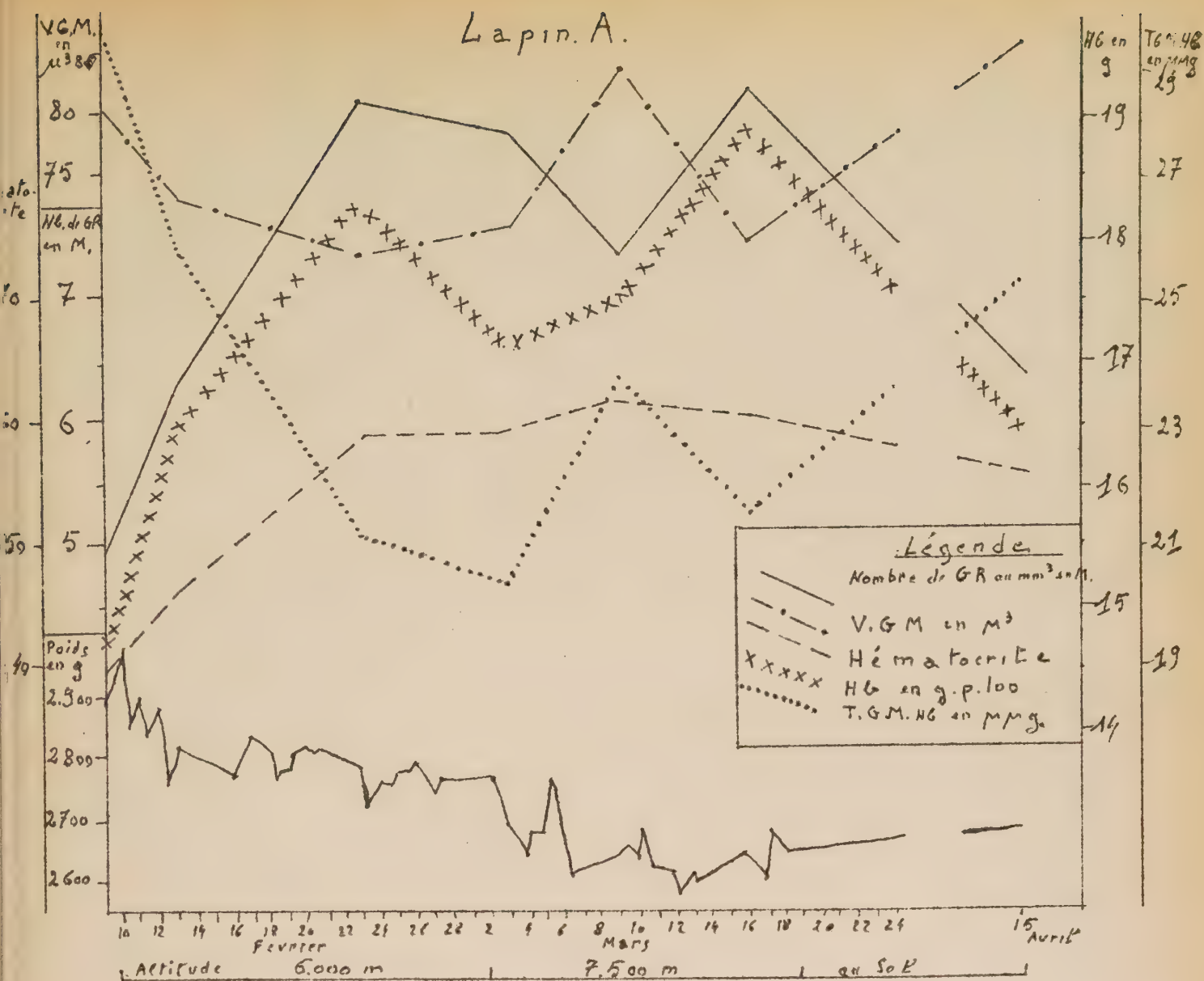
Enfin, pour chaque mesure, il est effectué deux dosages différents sur deux pipettes différentes et il est fait la moyenne des chiffres trouvés. Les mêmes pipettes sont réservées à chaque animal.

RESULTATS

Comportement des Lapins pendant la durée de l'expérience.

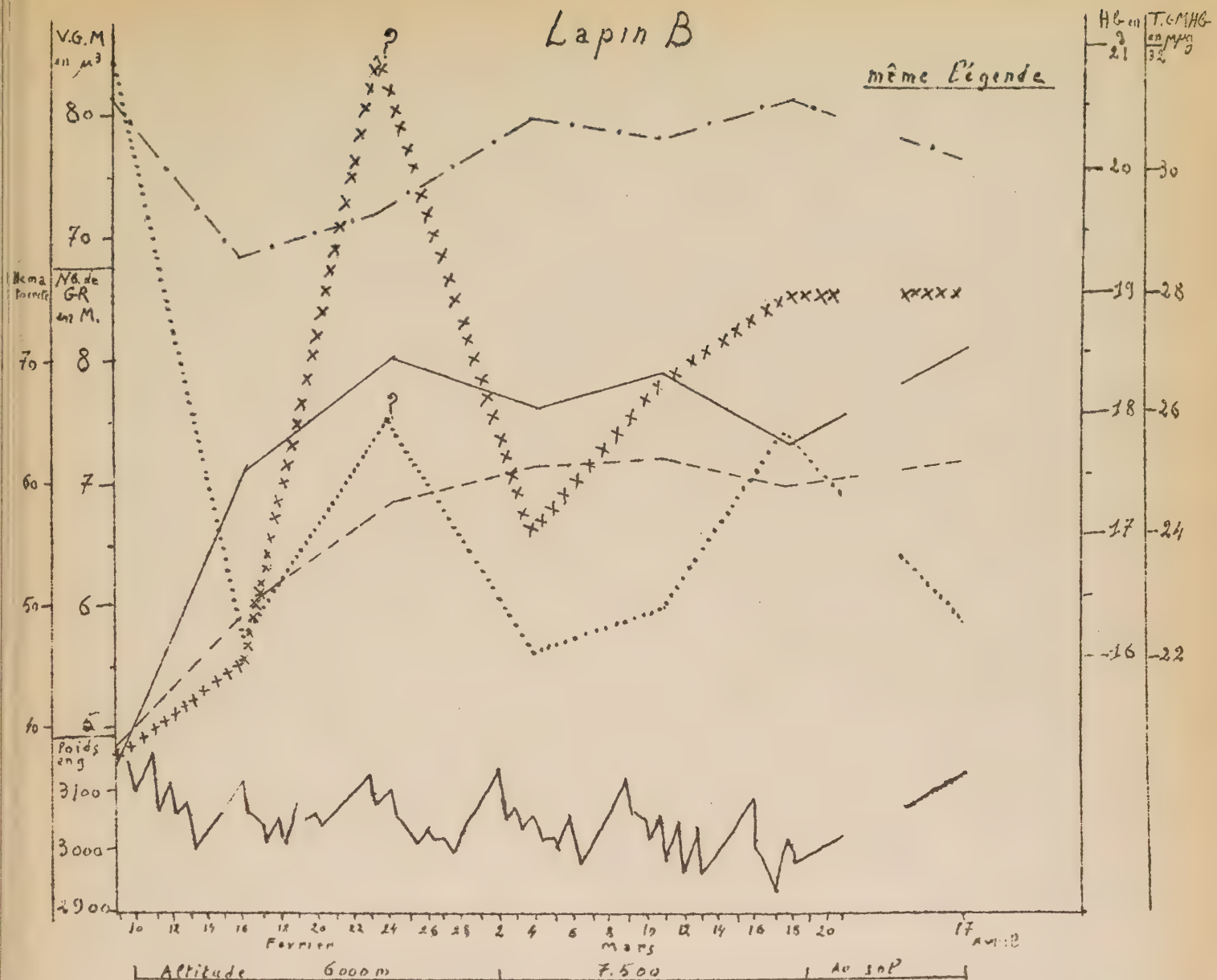
Le poids de chaque animal étant pris avant et après chaque caissonnage, on a pu ainsi juger la perte de poids due au caissonnage, la récupération nocturne et la récupération durant les fins de semaine.

La perte de poids due au caissonnage, assez importante (de 70 à 140 g) pour les lapins A, B, F les 3 premiers jours, va ensuite se stabiliser entre 10 et 30 g ; ce qui correspond à la perte de poids pendant la même période des 2 témoins D et G. Quant au lapin C, son poids n'est nullement influencé par le



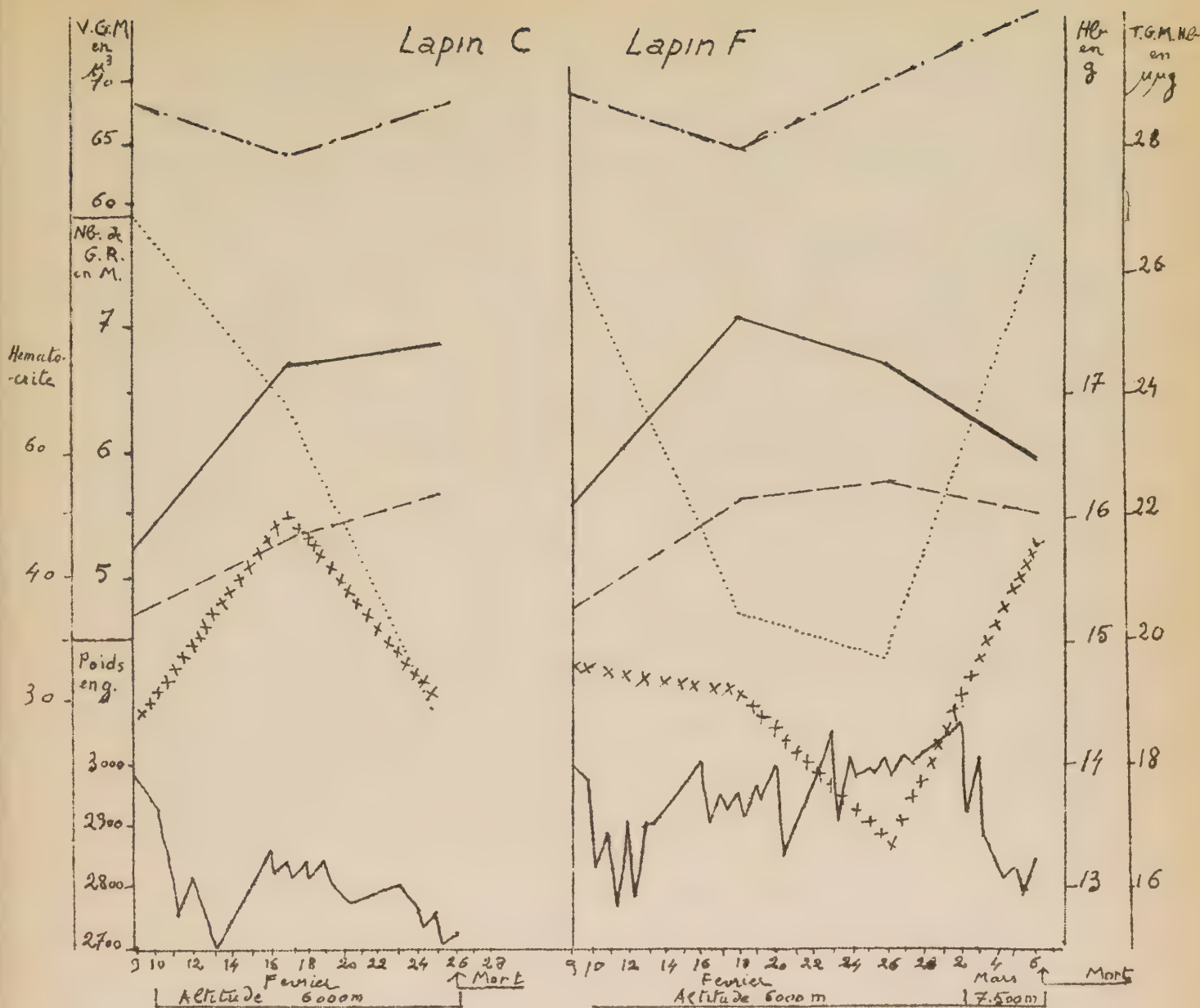
Altitude fixe moyenne	6.000 m			7.500 m			Repos au Sol
Date des Déterminations	0	3 ^{ème} jour	13 ^{ème} jour	21 ^{ème} jour	27 ^{ème} jour	34 ^{ème} jour	61 ^{ème} jour
Nombre d'Heures de dépression		24 h	72 h	112 ^h + 8 h	112 ^h + 40 h	112 ^h + 80 h	
Nombre d'hématies en mm^3	4.970.000	6.360.000	8.610.000	8.370.000	7.375.000	8.730.000	6.490.000
Hématocrite p. 100	40	46,5	59	59,5	62	61	56
V.G.M. en m^3	80,4	73,1	68,5	7,1	84	69,8	86,2
Hb en g p. 100	14,62	16,44	18,32	17,14	17,52	18,9	16,45
T.G.M. Hb en mmg	29,4	25,8	21,2	20,4	23,7	21,6	25,3

Lapin B



Altitude, facteur Moyenne	6.000 m		7.500 m				Repos au Sol
Date des Déterminations	0	6 ^{ème} jour	14 ^{ème} jour	22 ^{ème} jour	29 ^{ème} jour	36 ^{ème} jour	66 ^{ème} jour
Nombre d'heures de dépression		32 h	80 h	112 ^h + 16 h	112 ^h + 56 h	112 ^h + 96 h	
Nombre d'hématies au mm ³	4.735.000	7.160.000	8.055.000	7.660.000	7.970.000	7.330.000	8.100.000
Hématocrite p.100	39	49,5	59	61,5	62,5	60	62
V.G.M. en µ ³	82,3	69,1	73,2	80,2	78,4	81,8	76,5
Hg en g p.100	15,30	16,11	21,05 ?	17,14	18,34	19,05	19,05
T.G.M.HG en µg	32,3	22,5	26,1 ?	22,3	23	25,9	23,5

même Légende.



Lapin C

Lapin F

Altitude Fiebre Moyenne	6 000 m			6 000 m			7.500 m
Date des Déterminations	0	5 ^{ème} jour	15 ^{ème} jour	0	8 ^{ème} jour	16 ^{ème} jour	22 ^{ème} jour
Nombre d'Heures de dépression		40 h	88 h		48 h	96 h	112 ^h + 76 h
Nombre d'Hématies au mm ³	5.320.000	6.715.000	6.915.000	5.600.000	7.125.000	6.440.000	6.020.000
Hématocrite p.100	37	43	47	39	46,5	48	45,5
V.G.M. en μ^3	69	64	67,9	69,6	65,2	71,2	75,5
Hb en g p.100	14,36	16	14,54	14,81	14,62	13,33	15,80
T.G.M.Hb en μg	26,7	23,8	21	26,4	20,5	19,7	26,2

passage en caisson puisque dès le début sa perte varie entre 20 et 30 g. Enfin, lors du passage de 6000 à 7500 m, on n'a pas noté d'augmentation de différence de poids. Donc, passée la période d'adaptation, on ne note pratiquement pas d'effet de la mise en altitude fictive sur le poids des animaux.

La récupération nocturne est très variable suivant les différents lapins : si pour les deux témoins D et G elle est complète et même légèrement excédentaire pour G, elle est incomplète et même parfois déficitaire pour B et C, elle est des plus variable pour A. En effet, ce lapin boit beaucoup en caisson et son poids se trouve soit augmenté soit diminué aussi bien durant le caissonnage que pendant la période de repos. Quant à F, la récupération nocturne est le plus souvent complète.

La récupération qui s'effectue durant les fins de semaine est, elle aussi, assez variable : en effet, si elle est excellente et excédentaire pour les lapins B, F et le témoin G, elle est déjà moins bonne, car ne permettant pas la reprise du poids perdu pendant la semaine, pour C et le témoin D. Quant à A, la fin de semaine est généralement déficitaire.

Donc l'étude globale des courbes de poids montre :

- une élévation régulière et progressive du poids du témoin G et de F, sauf pour ce dernier, durant les 4 jours précédant sa mort où l'on observe une chute brutale de 250 g en 2 jours;
- un maintien du poids pour le témoin D dû au fait que sa récupération nocturne est tout juste suffisante ;
- une baisse très faible du poids de B et C ;
- une baisse déjà beaucoup plus notable de A puisqu'elle atteint près de 300 G en fin d'expérience .

D'autre part, la surveillance horaire des lapins a permis de constater la bonne résistance de ceux-ci à l'hypoxie, tout au moins résistance

apparente puisque 1 h avant la mort de C et de F aucun signe anormal n'était noté chez ces lapins.

En effet, 16 jours après le début de l'expérience, soit après 103 h de séjour discontinu à l'altitude fictive de 6000 m, le lapin C est mort très rapidement en à peine 15 mn ; de même, le 24ème jour après un séjour discontinu à l'altitude de 6000 m durant 112,30 h , puis de 7500 m durant 40 h, le lapin F meurt à son tour en moins de 8 minutes. En effet, 10 mn avant sa mort ce lapin ne montrait aucun signe de défaillance.

A l'examen immédiat de ces lapins, on remarque tout d'abord l'extraordinaire raideur musculaire très peu de temps après la mort (dans un cas, il n'a pas excédé 8 mn). Cette raideur met les lapins dans une position d'opisthotonos très marquée. Par ailleurs, on note une pâleur des téguments et des muqueuses qui sont pratiquement exsangues, une mydriase bilatérale importante.

Lors des autopsies, on constate l'absence de suffusion hémorragique ou d'infarctus quels qu'ils soient, une rate petite et contractée, un coeur et des poumons normaux, une aérocolie et une aéroïlée importante. Tous ces signes nous font penser à une mort par anoxie brusque.

Etude des variations du nombre de leucocytes et de la formule sanguine.

Nous ne nous attarderons pas sur l'étude du nombre des leucocytes, ni sur celle de la formule sanguine leucocytaire ; elles ne paraissent pas modifiées au cours des séjours discontinus en altitude. En effet, les différences constatées entre les diverses numérations sont, d'une part peu importantes et n'excèdent pas les variations physiologiques, et d'autre part elles ne sont absolument pas systématisées. Enfin elles se retrouvent chez les témoins.

Quant aux formules leucocytaires, elles sont pratiquement semblables entre elles, pour chaque lapin, et font preuve d'une remarquable fixité.

Dans un premier tableau nous donnons le résultat des numérations leucocytaires pratiquées chaque semaine.

Prélèvement	Témoin	1er	2ème	3ème	4ème	5ème	Après un mois
A	8400	10740	8800	14040	7320	11840	15700
B	8400	8800	9420	8220	8120	7120	8520
C	6320	6200					
F	10161	9840	9760				
G	5220		7760		8540		10800

Dans un deuxième tableau nous donnons les formules leucocytaires correspondant au début, au milieu et à la fin de l'expérience.

	A	B	C	F	G
Poly-Neutrophilos	16- 8- 8	16- 9- 9	16-10	6- 8	14-12- 9
Poly-Acidophilos	18-24-35	18-21-36	22-19	41-34	15-12-16
Poly-Basophilos	3- 1- 1	3- 2- 0	0- 1	0- 1	3- 4- 2
Lymphocytes	47-50-36	47-56-38	56-57	41-46	56-47-55
Monocytes	16-17-20	16-12-17	6-13	12-11	12-25-18

L'étude des hématies, par contre, nous retiendra beaucoup plus longtemps.

Etude des variations du nombre des Hématies

Durant la période des séjours journaliers de 8 h à 6000 m d'altitude fictive moyenne .

- Sur le lapin A nous observons une polyglobulie rapidement installée, puisqu'elle est déjà très notable 3 jours après le début de l'expérience, soit après 24 h de séjour en altitude ; elle atteint alors 6 360 000 hématies représentant une augmentation de 1 390 000 par rapport à la numération de base. Si l'on calcule en pourcentage la valeur de cette augmentation par rapport à cette numération, elle est alors de 27,9 % .

En continuant d'examiner la courbe, nous constatons, lors du 2ème prélèvement fait 10 jours après, ce qui correspond à 72 h de caisson, la persistance de cette augmentation. En effet on compte alors 8 610 000 hématies, soit 2 250 000 de plus qu'à la numération précédente, ce qui représente une élévation de plus de 73 % du chiffre primitif.

Enfin, nous notons un plateau légèrement descendant. Le nombre maximum d'hématies semble donc avoir été atteint après 72 h d'exposition discontinue.

- C'est une courbe dont l'allure générale est identique que nous retrouvons pour le lapin B. En effet, l'augmentation s'élève, après 6 jours d'expérience, soit 32 h d'exposition à cette altitude, à 2 425 000 hématies ce qui représente en pourcentage du chiffre de départ, une élévation de plus de 51 % .

8 jours après le 1er prélèvement ce taux passe à plus de 70 % , le nombre ayant encore augmenté de 895 000 éléments.

Enfin, comme dans le cas de A, nous observons une légère baisse du nombre des globules rouges : chez cet animal également, le maximum semble avoir été atteint entre la 70ème et la 80ème heure d'exposition.

- En ce qui concerne C, la polyglobulie observée est encore nette, mais beaucoup moins importante. En effet après 7 jours d'expérience, ce qui représente 40 h de séjour en altitude, l'élévation n'atteint que

1 395 000 hématies soit moins de 27 % du chiffre primitif. Pendant les 8 jours suivants, elle ne va progresser que de 200 000 cellules soit une augmentation globale de 30 % par rapport à la numération d'avant l'épreuve. On peut donc considérer qu'après une cinquantaine d'heures d'exposition en altitude, ce lapin avait atteint ses possibilités maximales d'adaptation pour cette altitude.

- Quant à F, comme pour C, l'élévation est plus faible que pour les deux autres lapins. En effet, elle n'atteint, le 8ème jour après 48 h de caisson, que 1 525 000 hématies soit moins de 28 % d'augmentation par rapport au chiffre primitif.

Mais contrairement à toutes les autres courbes on va observer, dès ce moment un palier légèrement descendant. En effet, au bout de 8 jours, soit après 96 h de séjour en altitude, la numération montre une chute de près de 400 000 cellules.

Tous les lapins semblant avoir atteint le maximum de leurs possibilités d'adaptation, après 112,25 h de séjour discontinu à l'altitude moyenne de 6000 m, celle-ci est passée à 7500 m.

- Chez A, la chute globulaire déjà amorcée à 6000 m va brusquement s'accroître : de 8 370 000 après 8 h de séjour à 7500 m, le chiffre des globules rouges va tomber de 7 375 000 6 jours après, ce qui représente 32 h d'exposition à 7500 m. Mais à chute va faire suite une remontée importante : en 7 jours soit après 80 h de séjour discontinu à 7500 m, on note 8 730 000 globules rouges, chiffres à peu près comparable à celui obtenu lors du 1er maximum atteint.

- pour B, la chute globulaire de 400 000 hématies effectuée à 6000 m, au lieu de s'accroître, va au contraire être immédiatement corrigée. En effet, après 56 h de caisson, soit 9 jours après la mise à l'altitude

fictive de 7500 m, le chiffre trouvé est de 7 970 000 globules rouges, donc peu éloigné du 1er maximum atteint par cet animal. Puis, comme dans la première partie de cette expérience, ce maximum une fois atteint, on observe une nouvelle chute des hématies de 640 000 éléments en 8 jours.

- Quant à F, la chute ne va faire que s'accroître : le jour de sa mort, son chiffre de globules rouges a presque 400.000 éléments.

Enfin, des numérations faites chez A et B, 1 mois après la dernière épreuve de caissonnage, montrent :

- pour A, une baisse assez lente de ses hématies puisqu'à cette date le chiffre est encore supérieur de plus de 30 % de celui d'avant l'expérience.

- quant à B, on note, au contraire, une nouvelle poussée hyperglobulique dont le taux est similaire à celui atteint lors des deux premiers clochers.

Si donc, on considère les courbes dans leur ensemble, on peut noter 3 ordres de faits :

- le séjour discontinu en altitude fictive détermine une polyglobulie constante, d'abord rapide, puis plus lente jusqu'à atteindre un certain maximum. La poursuite de l'expérience n'amène qu'un maintien de ce chiffre, voire le plus souvent une légère baisse. Si alors on augmente l'altitude fictive, on obtient une nouvelle augmentation de la polyglobulie. Le nombre d'hématies alors atteint est peu différent du maximum noté pendant la première partie de l'expérience.

Il semble donc que pour chaque lapin, il existe une possibilité maxima d'érythropoïèse qui ne paraît pas liée au degré de l'hypoxie qui la provoque.

- Le maximum est atteint pour A et B entre la 70ème et la 80ème h d'exposition, aussi bien après le début de l'expérience qu'après la montée de 6000 à 7500 m. Il atteint, dans les deux cas, un taux de 70 à 75 %/o par rapport à la numération de base.

Par contre pour C et F, ce même maximum est atteint entre la 40 et la 50ème h. Il ne dépasse pas alors une augmentation de l'ordre de 26 à 30 %/o. Nous voyons donc que cette possibilité maxima d'érythropoïèse, est une caractéristique particulière à chaque lapin. Elle est donc une des composantes des possibilités personnelles d'adaptation à l'Hypoxie.

- L'arrêt de l'expérience est suivi de réactions opposées suivant les lapins ; chez l'un, on note une nouvelle augmentation du nombre des hématies ; chez l'autre, au contraire, on note une chute en pente douce. Nous étudierons plus en détail ce fait, par ailleurs.

Etude des variations de l'hématocrite.

Dans l'ensemble, l'examen des courbes correspondant aux hématocrites des différents lapins va nous montrer l'existence d'une élévation sensible de la masse globulaire par rapport au plasma, ce qui concorde avec la polyglobulie.

Mais l'étude plus approfondie du phénomène, permet de révéler que cette élévation ne suit pas parallèlement celle des hématies.

En effet, pendant la première partie de l'expérience où l'altitude fictive moyenne est de 6000 m :

- chez le lapin A

On note lors du 1er prélèvement, exécuté 3 jours après le début de l'expérience, une augmentation de la masse globulaire de 6,5 mm, ce qui représente plus de 16 %/o de l'hématocrite initial.

Cette élévation va continuer, d'abord rapide, atteignant, 10 jours après, 19 mm soit 47,5 %, puis plus lentement : le 21ème jour, elle est de 19,5 mm, soit une augmentation globale de 48,7 % par rapport au chiffre primitif.

- chez le lapin B

L'évolution est strictement identique. En effet, le prélèvement, exécuté le 6ème jour de l'expérience, montre une élévation de l'hématocrite de 27 %, soit 10,5 mm de plus. Puis, le 14ème jour, elle est de 20 mm, soit 51,3 % du chiffre de base. Enfin, le 22ème jour l'augmentation est de 22,5 mm, ce qui représente 57,7 % d'élévation globale.

- Chez le lapin C

On observe, comme pour les hématies, un aplatissement de la courbe : en effet, le 7ème jour, l'augmentation n'est que de 6 mm et le 15 jour, elle ne va pas dépasser 10 mm. L'élévation globale par rapport à l'hématocrite effectuée avant l'épreuve n'est donc respectivement que de 16,2 % et 27 %.

- Pour le lapin F

La même remarque reste valable. En effet, le 8ème jour l'augmentation notée n'est que de 7,5 mm, soit 19,2 % de la valeur initiale. Le 16ème jour, elle n'atteint que 9 mm, soit 23 % de cette valeur. Mais, un fait nouveau va alors se produire. Au lieu d'observer la persistance de cette légère augmentation, on note, au contraire, une baisse qui atteint le 24ème jour : 2,5 mm soit 6 % de la valeur maxima.

Durant la seconde partie de l'expérience où l'altitude moyenne fictive est portée à 7500 m :

- Chez A

L'allure ascendante de la courbe va continuer avec cependant une légère accentuation. De 59,5 mm le 21ème jour, l'hématocrite passa à 62 mm le 27ème jour, ce qui représente une augmentation de 6 % en 6 jours. Puis il va redescendre très lentement de 1 mm en 7 jours.

- Chez B

L'évolution est analogue à ce point près que l'angle d'ascension de la courbe est moins marqué : en effet, l'élévation n'est que de 1 mm en 7 jours. La chute, au contraire, est un peu plus accentuée puisqu'elle est de 2,5 mm en 7 jours.

Enfin, après la période de repos de 1 mois :

- Chez A

On note une persistance de l'allure descendante de la courbe, mais cette chute par rapport au temps reste faible. Elle n'atteint que 5 mm en 1 mois, et l'hématocrite se montre encore à ce moment de 40 % plus élevée que sa valeur initiale.

- Quant à B

Comme pour les hématies, l'hématocrite va de nouveau s'élever mais très faiblement, 2 mm en 1 mois. Il atteint ainsi 62 mm de masse globulaire, soit 59 % de sa valeur primitive.

L'observation de ces courbes nous confirme donc l'existence de la polyglobulie. Pour C et F, le nombre des hématies et les hématocrites atteignent leur maximum entre la 40ème et la 50ème h. Par contre pour A et B, alors que le nombre des hématies est à son niveau le plus élevé entre la 70 et la 80ème h, l'hématocrite ne l'est qu'entre la 150 et la 160ème h.

Nous voyons donc que cette étude ne nous donne que peu de renseignements supplémentaires. Par contre, la comparaison de ces courbes avec celles des hématies va être beaucoup plus intéressante. Cela nous amène à étudier

Les variations du Volume Globulaire Moyen (V.G.M.)

- Chez le lapin A

Lors du 1er prélèvement, l'augmentation de l'hématocrite est moindre que celle des hématies (16 % pour 27 %). Cela entraîne une baisse du VGM qui, bien que restant dans les limites physiologiques, permet de noter que les globules néoformés sont de volume plus faible que les hématies adultes normales.

Lors du 2ème prélèvement, le même fait se retrouve accentué, le VGM ayant baissé de $13,1 \mu^3$ à $68,5 \mu^3$. En tenant compte qu'alors, sur les 8 610 000 hématies, 50 % sont néoformées et 50 % sont des hématies adultes existant avant l'expérience (donc 80 de VGM), on peut en conclure que les hématies de néoformation sont de véritables microcytes. En effet, leur VGM, compte tenu de la correction due au 50 % d'hématies adultes, se localise autour de $57,5 \mu^3$.

Lors des 3 et 4ème prélèvements, alors que le nombre des globules rouges baisse de plus de 1 200 000, le taux de l'hématocrite marque pendant la même période une augmentation à peu près régulière de 3 mm. On assiste ainsi à une remontée du VGM qui, lors du 4ème prélèvement, est de $84 \mu^3$. Or, pendant cette période 20 % des vieilles hématies ont été normalement détruites, ce qui explique la chute des globules rouges. Cette destruction aurait dû accentuer la chute du VGM ; on peut donc en conclure que les hématies de néoformation ont augmenté de volume pendant cette période jusqu'à atteindre une taille normale.

Lors de l'élévation du nombre des globules rouges consécutive à la montée de l'altitude fictive moyenne de 6000 m à celle de 7500 m, on observe une légère baisse de l'hématocrite. Ceci entraîne une baisse du VGM à $69,8 \mu^3$, comme lors de la première montée.

Enfin, pendant le mois de repos, les deux courbes baissent, mais celle de l'hématocrite moins que ne le voudrait celle du nombre des hématies. Ainsi s'explique la remontée du V.G.M. à la normale. Là encore, une augmentation vraisemblable du volume des hématies formées dans la période de néoformation précédente rend compte de cette baisse moins importante de l'hématocrite.

- Chez le lapin B :

Comme pour A le premier prélèvement va révéler une augmentation proportionnellement plus importante du nombre des globules rouges ($51,2 \%$) par rapport à celui de l'hématocrite ($25,9 \%$). Une baisse du VGM de $82,3 \mu^3$ à $69,1 \mu^3$ est donc notée. Or, sur les 7 160 000 hématies 2 900 000 sont néoformées. Connaissant donc la VGM des érythrocytes datant d'avant le début de l'expérience, il est aisé de calculer que le VGM des nouvelles hématies est de $49,3 \mu^3$, ce qui est nettement microcytaire.

Pendant la semaine suivante, les deux courbes étant parallèles, on va noter une légère augmentation finale de $4,2 \mu^3$ du VGM. Un calcul de même type que celui exposé plus haut, nous permet de constater que le VGM de néoformation est alors de $63,8 \mu^3$.

Puis, alors que le nombre des globules rouges baisse celui de l'hématocrite continue à augmenter. Le V.G.M. global passe ainsi à $80,2 \mu^3$ et celui de néoformation à $78,6 \mu^3$. Nous voyons donc, comme dans le cas de A, que les hématies de néoformation ont progressivement augmenté de volume, bien qu'en circulation. En effet, de $49,3 \mu^3$ au début, il atteint de fa-

çon très régulière $78,6 \mu^3$, soit à peu près la normale, en 20 jours de moyenne.

Puis, une légère poussée érythrocytaire a lieu que n'évoque pas la très faible montée de l'hématocrite. Aussi nous constatons une rechute, faible certes, mais cependant nette du VGM. Ce fait s'explique par la microcytose des nouveaux globules lancés dans la circulation, mais dont nous ne pouvons calculer le VGM, les phénomènes devenant alors trop complexes.

Un nouveau clocher étant atteint, nous assistons alors à une baisse des deux courbes, mais plus importante pour les hématies que pour l'hématocrite. Cela entraîne donc une nouvelle élévation du VGM qui atteint alors la normale.

Enfin pendant le mois de repos, contrairement à ce qui se passe chez A, on observe une nouvelle poussée érythrocytaire nette qu'accompagne une poussée moins forte de l'hématocrite. Aussi avons-nous une nouvelle baisse du VGM à $76,5 \mu^3$.

- Chez le lapin C :

Nous observons lors du 1er et du 2ème prélèvement, le même phénomène que pour B : d'abord une baisse du VGM de $69 \mu^3$ à $64 \mu^3$, puis une remontée à $67,9 \mu^3$. La discrétion des phénomènes s'explique dans ce cas par la faible augmentation du nombre des hématies, ce qui entraîne une proportion peu élevée de microcytes.

- Enfin pour le lapin F :

La courbe du VGM est similaire à celle de B, bien que plus aplatie. L'explication de ce fait est fournie, là encore, par la faible élévation du nombre des hématies. En effet le VGM va d'abord diminuer de $69,6 \mu^3$ à $65,2 \mu^3$, ce qui correspond à la portion descendante des deux courbes des hématies et de l'hématocrite.

Puis il va remonter à $71,2 \mu^3$ 8 jours après et à $75,5 \mu^3$ 16 jours après. Cette partie de la courbe correspond à la chute régulière des globules rouges d'une part, et à la faible montée suivie de la faible descente de l'hématocrite d'autre part.

L'étude du VGM des hématies nouvellement formées, faite à l'aide des raisonnements et des calculs décrits pour le lapin B, nous permet de constater, là encore, une augmentation progressive et régulière du volume des hématies : en effet leur volume aux 8ème, 16ème et 24ème jours s'élève respectivement à $54,2 - 74,4 - 83,9 \mu^3$.

- Nous voyons donc par l'étude des courbes du VGM,

que les globules rouges de néoformation sont, dès leur mise en circulation, de véritables microcytes;

mais qu'ensuite, de façon régulière et progressive, ils augmentent de volume jusqu'à atteindre un volume normal, voire, semble-t-il, légèrement supérieur au VGM qu'avait les globules rouges du même lapin avant l'expérience.

Etude de l'évolution du poids de l'hémoglobine (Hb)

Rappelons tout d'abord, qu'au cours de cette expérience, nous avons dosé l'Hb sous sa forme d'oxyhémoglobine, et ce en grammes pour 100 ml de sang.

Durant la première partie de l'expérience, où les animaux sont soumis à une altitude fictive moyenne de 6000 m, on note que :

- Chez le lapin A :

Le poids total de l'Hb suit, dans l'ensemble, les variations de la numération.

En effet, le 3^{ème} jour, soit après 24 h de séjour discontinu en altitude, le poids de Hb est passé de 14,62 g à 16,44 g, de qui représente une augmentation de 1,82 g ou de 12,4 % .

Le 13^{ème} jour, donc après 72 h de montée en caisson, ce poids atteint 18,32 g, soit une élévation partielle de 1,88 g et globale de 25,3 % . Par conséquent, durant les trois premiers jours, l'élévation a été beaucoup plus rapide que pendant les huit jours suivants.

Puis ce poids redescend à 17,14 g en 8 jours, soit une perte de 1,18 g.

- Chez le lapin B :

Le 6^{ème} jour on ne note qu'une faible élévation du poids de l'Hb. Il n'atteint en effet que 0,81 g, ce qui ne représente que 5,3 % d'augmentation.

Par contre le dosage du 14^{ème} jour semble sujet à caution : en effet, qu'il y ait une augmentation de poids de l'Hb en rapport avec l'élévation du nombre des hématies, cela ne surprendrait guère. Mais un tel clocher à 21,05 g, ce qui représenterait une augmentation de plus de 37 % , nous paraît exagéré, d'autant qu'il est suivi d'une chute importante qui serait inexplicable. Aussi nous semble-t-il préférable de ne pas en tenir compte.

Le 22^{ème} jour, le poids de l'Hb revient dans des limites acceptables, compte tenu du nombre des hématies, puisqu'il est alors à 17,14 g .

Nous pensons donc que nous devons considérer cette courbe comme similaire à celle de A, à cette différence près que pour A la montée se fait rapidement, puis plus lentement, alors que pour B, il semblerait que ce soit le contraire.

- Chez le lapin C :

Nous observons que pendant les 7 premiers jours, le poids de l'Hb augmente de façon satisfaisante. Il passe en effet, de 14,36 g à 16 g, soit une augmentation de $11,4 \text{ ‰}$.

Mais au lieu de continuer son ascension, comme dans les cas précédents, la courbe va brusquement s'inverser. Le poids de l'Hb va alors chuter, en 8 jours, à 14,54 g, valeur proche de sa valeur primitive. Or, ce chiffre est atteint, rappelons-le, la veille de la mort de ce lapin par anoxie.

- Quant à F :

On ne note même pas d'élévation pendant les premiers temps de l'expérience. Au contraire, après un palier très légèrement descendant durant une huitaine de jours, le poids de l'Hb va baisser de façon à perdre, dans les 8 jours suivants, 1,30 g.

Puis, alors seulement, ce poids va augmenter et ce, assez rapidement : le 24ème jour il est à 15,80 g, ce qui représente une augmentation de plus de 16 ‰ , sur le minimum atteint, mais de 6 ‰ du taux du départ.

Cependant, malgré cette élévation le lapin va mourir le jour même d'anoxie.

Durant la deuxième période, pendant laquelle les lapins sont soumis à 7500 m d'altitude fictive,

- Chez A

On note d'abord une élévation légère du poids de Hb de 0,38 g en 6 jours.

Puis, cette augmentation va être plus rapide et plus importante, puisqu'elle atteint 1,40 g en 8 jours, soit près de 10 ‰ d'augmentation.

- Chez B :

On note, au contraire, une élévation d'abord relativement importante, puisqu'elle atteint 1,20 g en 8 jours, puis plus lente, atteignant seulement 0,70 g

pendant les 8 jours suivants.

Enfin, pendant la période de repos de 1 mois, alors que le poids hémoglobinique du lapin A baisse de 2,45 g en 1 mois, celui de B se maintient strictement en palier pendant ce temps.

Nous voyons donc que ces courbes ne nous permettent pas de tirer de solides conclusions. En effet, chaque lapin semble réagir de façon personnelle au point de vue hémoglobinique. On ne peut donc dégager, comme dans les autres cas, des conclusions d'ensemble.

Comparons maintenant les courbes du poids de Hb et celle du nombre d'hématies. Cela nous amène à :

L'étude de la Teneur Globulaire Moyenne en Hb (TGM Hb)

Durant la première partie de l'expérience, c'est-à-dire celle où les phénomènes résultant des séjours discontinus en altitude sont purs, donc plus facilement analysables, on observe :

- Chez le lapin A :

Le poids de Hb, dans les 3 premiers jours, augmente moins vite que le nombre des globules rouges ($12,4 \text{ }^{\circ}|_0$ pour $27,9 \text{ }^{\circ}|_0$).

Ceci a pour effet de faire baisser la TGM Hb de 29,4 à 25,8 μg ou de $12,2 \text{ }^{\circ}|_0$.

Puis, le nombre des hématies continue à augmenter de façon plus importante que le poids de Hb ($73,2 \text{ }^{\circ}|_0$ pour $25,3 \text{ }^{\circ}|_0$). Aussi la TGM Hb va continuer à baisser jusqu'à atteindre 21,2 μg , soit une diminution de près de $28 \text{ }^{\circ}|_0$ en 8 jours.

Pendant la semaine suivante, le nombre des globules rouges présente un palier légèrement descendant, et le poids de l'Hb diminue de façon plus importante. On va donc noter encore, une légère baisse de TGM Hb qui atteint 20,4 μg .

- Chez le lapin B :

Après 6 jours d'expérience, le poids de HB n'augmente que très peu, contrairement au nombre des globules rouges ($5,3 \text{ ‰}$ pour $51,2 \text{ ‰}$). La TGM Hb s'effondre donc, durant cette période de 32,3 à 22,5 μg , ce qui représente plus de 23 ‰ .

Puis, comme dans le cas de l'Hb, et pour les mêmes raisons, nous ne tiendrons pas compte du chiffre relevé le 14ème jour. En effet, si nous tenons pour trop élevé le poids de Hb, mathématiquement la TGM Hb le sera aussi. Cependant, il nous semble que la TGM Hb a dû réellement augmenter mais moins que ne l'indique le chiffre trouvé expérimentalement.

En effet, durant les 8 jours suivants, on note une légère chute du nombre des globules rouges et une chute proportionnellement plus grande du poids de Hb compte tenu de l'inexactitude du 14ème jour). On a donc normalement une légère baisse de la TGM Hb à 22,3 μg . Cette dernière étant ^à 22,5 μg , le 16 Février il devait donc être nécessairement plus élevé le 24 .

- En ce qui concerne le lapin C :

L'évolution de la TGM Hb est simple et explicable. En effet, le nombre des globules rouges, d'une part, ne va cesser de s'élever, le poids de Hb, d'autre part, va tout d'abord augmenter, mais moins que le nombre de globules rouges correspondant ($11,4 \text{ ‰}$ pour $26,2 \text{ ‰}$) puis va même diminuer. Il s'en suit mathématiquement, une baisse constante de la TGM Hb qui passe de 26,7 à 23,8, puis à 21 μg .

Notons, en passant, que, par conséquent, la veille de sa mort, après 88 h 20 mn de séjour discontinu en altitude fictive à 6000 m, non seulement son chiffre de globules rouges n'a augmenté que de 30 ‰ , mais encore que la charge hémoglobinique de chaque hématie a, en moyenne, fortement diminuée, restreignant ainsi les possibilités d'hématose.

- Quant au lapin F :

L'augmentation modérée du nombre des hématies, conjuguée à la baisse du poids de l'hémoglobine, va faire baisser, dans des proportions importantes, la TGM Hb : celle-ci passe de 26,4 μg à 20,5 μg en 8 jours.

Puis le nombre des hématies et le poids de l'Hb diminuent tous les deux. Aussi assiste-t-on à une accentuation de la chute de la TGM Hb, qui atteint alors 19,7 μg .

Mais, alors que le nombre des globules rouges continue à baisser, le poids de l'Hb s'élève brusquement de 13,33 g à 15,80 g . Ceci entraîne une augmentation de la TGM Hb à 26,2 μg , chiffre à peu près identique à celui qu'avaient les hématies de ce lapin, avant le début de l'expérimentation.

Donc, lors de sa mort, ce lapin avait, certes un nombre de globules rouges relativement peu élevé (6 020 000), mais ces globules avaient une charge hémoglobinique normale. On peut donc en conclure que : ou bien ce nombre d'hématies est insuffisant pour assurer l'oxygénation normale des tissus, dans les conditions d'hypoxie auxquelles le lapin a été soumis ; ou bien que l'Hb formée est en partie inactive, comme l'avait montré en 1946 R.L. Riley, C.S. Houston, W.R. Jarvis et A. Graybiel.

Durant la seconde partie de l'expérience, pendant laquelle les lapins sont soumis à une altitude fictive de 7500 m en moyenne :

- Chez le lapin A :

On observe, 7 jours après la mise à cette altitude, une élévation de la TGM Hb à 23,7 μg . Celle-ci résulte de l'accentuation de la baisse du nombre des hématies, s'opposant à la remontée du poids de l'Hb.

Puis le nombre des globules rouges augmente de nouveau, et proportionnellement plus que le poids de Hb qui continue à s'élever (27,3 °|, pour

9,4 °|₀). Il s'en suit, par conséquent, une baisse du TGM Hb à 21,6 µg.

- Chez le lapin B :

Alors que le nombre des globules rouges reste en palier pendant 8 jours, puis diminue, assez faiblement d'ailleurs, le poids de l'Hb ne va cesser de s'élever. La TGM Hb va donc augmenter d'abord faiblement, puis plus rapidement, atteignant successivement 23 µg et 25,9 µg.

Pendant le mois de repos :

- Chez A ,

Le poids de l'Hb baisse, mais moins que ne le voudrait la diminution du nombre des hématies. La TGM Hb remonte donc à 25,3 µg .

- Chez B,

Au contraire, le poids de Hb reste fixe, tandis que le nombre des hématies ^{1a} augmente. On note donc, de nouveau, une baisse de TGM Hb à 23,5 µg, valeur plus élevée que lors des précédents minima atteints.

Nous voyons donc, d'une façon générale, que toutes les fois que des hématies néoformées sont lancées dans la circulation, la TGM Hb baisse. Ceci implique que ces globules soient beaucoup moins chargés en Hb que les cellules normales. Aussi, au point de vue oxygénation des tissus, elles sont beaucoup moins efficaces. C'est pourquoi, il semble que la seule constatation de la polyglobulie ne soit pas suffisante pour apprécier la possibilité des transports d'oxygène vers les tissus, et qu'il faille posséder aussi le poids de l'Hb circulante. En effet, au cours de l'hypoxie, non seulement la polyglobulie est nécessaire, mais encore faut-il que la TGM Hb soit supérieure à un certain poids pour permettre la survie de l'animal.

DISCUSSION

La comparaison des diverses courbes avec les courbes correspondantes des

témoins, montre que ce sont bien les effets de l'altitude qui déterminent les modifications que nous avons étudiées. En effet, mise à part l'altitude fictive créée, toutes les autres conditions de l'expérience sont identiques. Par ailleurs, compte tenu des variations physiologiques, toutes les constantes des témoins sont stables :

- le nombre des hématies est de $5\,400\,000 \pm 200\,000$
- l'hématocrite est à $39,5 \pm 0,5$
- le poids de l'Hb est de $12\,g \pm 0,06\,g$
- le VGM est de $73\,\mu^3 \pm 1,5\,\mu^3$
- le TGM Hb est de $21,7\,\mu\mu g \pm 2\,\mu\mu g$

Un problème qui se pose, est de savoir si la polyglobulie est vraie. L'augmentation du nombre des hématies ne relève-t-elle pas d'une simple hémococoncentration ? Celle-ci pourrait se produire en effet, par suite de la ~~respiration~~ ~~respiration~~ cutanée exagérée dont la dépression barométrique à l'intérieur du caisson est la cause, et de l'élimination accrue de la vapeur d'eau, due à l'hyperventilation pulmonaire hypoxique.

En fait, nous pouvons considérer que nous sommes en présence d'un polyglobulie véritable, car :

- d'une part, les prélèvements sanguins ayant été effectués le matin avant les caissonnages, l'animal a toujours eu un minimum de 16 h pour se réhydrater.
- D'autre part, l'hématocrite et le poids de l'Hb ne présentent pas de variations parallèles avec le nombre des hématies.
- Par ailleurs, la stabilité relative du poids, l'absence de parallélisme ou d'opposition entre les variations du nombre des globules rouges et les variations pondérales, vont à l'encontre du processus d'hémococoncentration.

- Enfin, dans l'hypothèse de l'hémoconcentration, la perte plasmatique nécessaire pour déterminer le degré de polyglobulie constaté serait incompatible avec la vie.

Un autre problème est posé par l'augmentation apparente du VGM des hématies néoformées. Pour expliquer ce phénomène on peut invoquer deux processus : Ou bien ces hématies présentent une croissance régulière, bien qu'elles soient en circulation, ou bien le volume des hématies est de plus en plus gros dès la mise en circulation, au fur et à mesure de l'adaptation. Cependant il faut se rappeler que le VGM chute nettement lors de l'apparition des hématies fournies dès les premières heures de l'hypoxie. Il faudrait donc penser que la moelle se mettrait brusquement à fournir des globules de faible volume, puis que, progressivement, ce volume augmenterait jusqu'à atteindre une taille nettement plus importante que la normale. Il est évident qu'en se basant sur les données de cette expérience, nous ne pouvons opter pour un mécanisme ou pour l'autre. Cela nécessiterait une étude spéciale.

La persistance de la polyglobulie, après l'arrêt des épreuves d'hypoxie pose un problème d'un autre ordre. En effet, alors que A présente, 1 mois après cet arrêt, une baisse de sa polyglobulie, B va, au contraire, de nouveau l'augmenter. Comment peut-on expliquer ce comportement totalement différent de ces 2 lapins ?

En ce qui concerne A, un calcul simple basé sur la durée de vie des hématies, nous permet de calculer que le 16 Mars, sur les 8 730 000 hématies, il reste 2 170 000 datant d'avant le début de l'expérience. Or le 15 Avril, soit 30 jours après, la chute théorique devait être de 2 240 000 .

Donc la diminution du nombre des hématies semble normale et due à la destruction journalière habituelle des hématies vieillies. Mais du fait même qu'elles ne sont pas remplacées nous pouvons conclure que la moelle n'a pas gardé après l'arrêt

de l'expérimentation son pouvoir érythropoïétique, sinon la courbe aurait été stationnaire.

Ou bien, il est encore possible pour expliquer ce fait, d'invoquer une durée de vie des hématies néoformées diminuée.

Pour B, nous notons au contraire, une nouvelle poussée érythropoïétique. Là encore, deux possibilités sont à envisager :

- Ou bien, non seulement la moelle a conservé son pouvoir érythropoïétique, mais reste excitée, même après l'arrêt de l'exposition à la cause déclenchante :

- ou bien la durée de vie est augmentée.

Seules, des mesures spéciales au Fe^{57} ou l'étude de la moelle osseuse, durant cette dernière période, permettrait de répondre à ces questions.

Enfin un dernier problème est posé par les variations de la TCM Hb des globules rouges néoformés|

En effet nous avons vu que celui-ci devait être très bas, de l'ordre de 8 à 17 μg , pour justifier les chiffres trouvés expérimentalement. Donc, même en tenant compte du faible volume de ces hématies, leur charge en Hb est loin d'être normale. Par ailleurs, ce chiffre semble très variable, et nous ne trouvons pas, comme pour le VGM, une augmentation régulière. Reste à savoir :

- si les globules rouges, une fois lancés dans la circulation continuent à se charger en Hb, de façon plus ou moins régulière,

- ou si ces variations sont dues à des charges variables des hématies, dès le départ de la moelle, charge qui ne pourrait être modifiée ensuite.

Là encore, d'autres expériences sont nécessaires pour trancher cette question.

Pour terminer, nous regrettons de ne pouvoir fournir l'évolution du taux

des réticulocytes au cours de cette expérience, mais nous n'avons pas pu, techniquement, pratiquer cet examen.

De toutes façons, cette expérience ne peut être utilisée que comme base. D'autres expériences plus complètes sont en effet nécessaires, afin de rechercher, par exemple :

- les mécanismes physiologiques de ces modifications,
- le rôle de l'altitude, dans la vitesse d'apparition de ces phénomènes,
- le rôle de la durée d'exposition journalière, dans cette même vitesse,
- les modifications médullaires, au cours de ces expériences,
- le type de Hb fabriquée, au cours de ces hypoxies intermittentes, et son pouvoir de transporteur d'oxygène,
- enfin, la solution de tous les problèmes que nous avons soulevés.

CONCLUSIONS

L'étude des modifications hématologiques constatées chez les lapins soumis 8 h par jour, cinq jours consécutifs par semaine, deux mois durant, à l'hypoxie en caisson à dépression (pression barométrique moyenne de 354 mm Hg, dans un premier temps, de 288 mm Hg dans un second temps) nous permet de tirer les conclusions suivantes :

- Le nombre de leucocytes et la formule sanguine ne sont pas modifiés par les séjours discontinus en altitude.

- L'hypoxie intermittente, dans les conditions où nous nous sommes placé provoque, chez tous les animaux, une hyperglobulie franche qui se manifeste dès les premières heures de la sous-oxygénation. L'augmentation du nombre de globules rouges est progressive, mais rapide au début, plus lente ensuite, nulle et même suivie d'une légère baisse ultérieurement. Le chiffre maximum est atteint en un temps variable selon les lapins : 10 à 15 jours.

- Le nombre de globules rouges néoformés, en supplément de la production physiologique, est également plus ou moins élevé, selon les animaux en expérience, de 1 525 000 le huitième jour, soit après 40 h d'hypoxie, chez le lapin qui a réagi le moins, jusqu'à 3 640 000 en 13 jours, soit 72 h de caissonnage, chez le sujet le plus résistant.

- La dépression discontinue a provoqué une élévation rapide et progressive de l'hématocrite, mais l'augmentation de la masse globulaire est moindre que ne l'aurait voulu le degré de la polyglobulie correspondante.

- L'étude du volume globulaire moyen nous a donc permis de constater que les hématies néoformées sont, lors de leur mise en circulation, dans le sang, des microcytes. Nous avons noté ensuite, une augmentation régulière et progressive de ce volume, mais l'état actuel de nos données expérimentales ne nous permet

pas d'attribuer cette évolution à une élévation du volume des microcytes alors qu'ils sont en circulation ou à la néoformation, par suite d'une adaptation, à l'hypoxie, d'hématies particulièrement volumineuses.

- D'autre part, les dosages de l'hémoglobine montrent son augmentation, toutefois relativement encore plus faible de celle de la masse globulaire : les hématies néoformées ont lors de leur mise en circulation, une charge moyenne d'hémoglobine très réduite, même en tenant compte de leur faible volume. Par suite de la prolongation des épreuves, le taux globulaire moyen en hémoglobine s'élève peu.

Vu cette augmentation modérée du taux de l'hémoglobine, le pouvoir vecteur d'oxygène du sang des sujets soumis à l'hypoxie intermittente n'est donc pas aussi important que le degré de la polyglobulie le laisserait supposer.

- Pendant le mois d'interruption des épreuves en caisson à dépression, le nombre des hématies a tantôt baissé, tantôt augmenté.

-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse :

Professeur L. BINET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BEYNE J., BINET L., ET STRUMZA M.V. - Dépression atmosphérique et variations numériques des hématies. C.R. Soc. Biol., 1934, 115 1080-1083. L'anoxémie appelle la polyglobulie. J. méd. français, 1937, 26, 83-87.
- BINET L. - La rate, organe réservoir. Thèse Sci, Masson et Cie., édit., 1929.
- BURKER K. - Die physiologiseben Wirkungen des Hôkonklimas auf das blut. Zbb. Physiol., 1911-1912, 1107-1108.
- GENELLI A. - Sulla composizione del sangue degli aviatori. Boll. Ist. sieroterap., 1917-1920, 1, 105-110.
- GRANT W.C., et ROOT W.S. - Polycythémie reponses of sympathectomized dogs to discontinued anoxia. Amer. J. Physiol., 1953, 173, 321-323.
- HARTMANN H. - Das Blutbild ui grossen hôhon. Nach unter suchungen auf der Deutschen Himalaja Expedition, 1931. Klu, Wsohr., 1933, 12, 458-460.
- ISQUIERDO J.J. - Réalité de l'hypoglobulie des hautes altitudes. G.R. Soc. Biol., 1922, 87 1195-1196.
- JENSEN A.W., et HOWARD L.A. - Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1945, 60, 384, in Riv. Mod. Aero., 1947, 10, 246.
- L.M.T. - Poliglobulia da anossia discontinua. Aggiornamenti. Riv. di Med. Aero., 1957, 22, 269-273.
- MAC FARLAND R.A., GRAYBIEL A., LILJENGRANTZ E., et TUTTLE A.D. - An analysis of the physiological and psychological characteristics of two hundred civil air line pilots. J. Aviat. Mod. 1939, 10, 160-210.

MEYER E., et SEYDERHEIM R. - Ueber Blutinstersuchungen loi Fliogoru.
Dtsch. Mod. Wschr., 1916, 42, 1245-1247.

MONGE C. - La onformodad do los Andos (Sindromes oritremicos) Crôn.
Med., 1928, 45, 238-247.

RILEY R.L., HOUSTON C.S., JARWIS W.R., GRAYBIEL A. - A study of physiological changes which occur during acclimatization to high altitude. - An inactive form of hemoglobin formed during acclimatisation. Research report, 1946, X 720, Av. 376 s,
N° 5, Naval school of Aviation modocino (Pensecola, Florida)

SULLI E., et LOBAO A.L. - Modificho indotto sul numero dei globuli rossi o sul valoro omoglobinico dall'azione contemporanea osorcitata dall'anossia intermittente, dal cobalto et da picclo transfusioni di sangue. Riv. Mod. Aeron., 1957, 20, 224-234.

STICKNEY J.C. - et Ph. D. and E. Van LIERE. - Erythrocytes and Hemoglobin values in acclimatization produced by discontinuous anoxia. J. Aviat. Mod. 1942, 13.3, 170-175.
